

Povzetek smernic diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice

Summary guidelines of diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer

Nikola Bešič¹, Marko Hočevár¹, Damijan Bergant¹, Barbara Vidergar-Kralj¹, Olga Blatnik¹,
Veronika Kloboves-Prevodnik¹, Marta Dremelj¹

Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Med vsemi bolniki z raki, ki jih zdravimo, ima raka ščitnice le 1 %. Leta 2013 je bilo po podatkih Registra raka v Sloveniji zdravljenih 160 bolnikov z rakom ščitnice. Porast števila bolnikov z rakom ščitnice v zadnjem desetletju je skoraj v celoti zaradi papilarnega raka ščitnice, še posebno papilarnega mikrokarcinoma, ki ima odlično prognozo. Velika večina bolnikov z rakom ščitnice je povsem ozdravljena. Zaradi dobre prognoze bolnikov z rakom ščitnice je v zadnjem desetletju prišlo do bistvenih sprememb v obravnavi bolnikov z rakom ščitnice. Strokovnjaki z Onkološkega inštituta, Klinike za nuklearno medicino UKC Ljubljana in Inštituta za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani smo pripravili Smernice diagnostike in zdravljenja raka ščitnice, v katerih so opisani sodobni postopki diagnosticiranja in zdravljenja raka ščitnice.

Ključne besede: rak ščitnice, smernice, multidisciplinarno, diagnostika, zdravljenje

ABSTRACT

Cancer of the thyroid gland comprises only 1% among all patients with cancer that are treated. In 2013, according to the Cancer Registry of Slovenia, 160 patients with thyroid cancer were treated in Slovenia. The increase in the number of patients with thyroid cancer in the last decade is almost entirely due to papillary thyroid cancer, especially papillary microcarcinoma, which has an excellent prognosis. The vast majority of patients with thyroid cancer are completely cured. Due to the good prognosis for patients with thyroid cancer in the last decade, there have been significant changes in the management of patients with thyroid cancer. Experts from the Institute of Oncology, Department of Nuclear Medicine of UKC Ljubljana, and the Institute of Pathology, Faculty of Medicine Ljubljana, prepared Guidelines for diagnosis and treatment of thyroid cancer that describe the modern methods of diagnosis and treatment of thyroid cancer.

Keywords: thyroid cancer, guidelines, multidisciplinary, diagnostics, treatment

EPIDEMIOLOGIJA

Na področjih z zadostno vsebnostjo joda v prehrani, med takšnimi je tudi Slovenija, ima tipno zatrdlino v ščitnici 5 % žensk in 1 % moških. Z ultrazvočno preiskavo najdemo spremembe v ščitnici pri 16 do 68 % preiskovancev. Spremembe so pogostejše pri ženskah in starejših. Raka ščitnice lahko dokažemo pri 7 do 15 % preiskovancev. Velika večina tako ugotovljenega raka ščitnice ne ogroža življenja oziroma zdravja te osebe.

Dejavniki tveganja za nastanek raka

Najpogostejši dejavniki tveganja za nastanek raka ščitnice so izpostavljenost radioaktivnemu jodu v otroštvu, predhodno obsevanje v področju glave in vratu ter dednost. Rak ščitnice je pogostejši, ko je v družini papilarni rak ščitnice, družinska adenomatozna polipoza ali sindrom multiplih hamartomov.

DIAGNOSTIKA PRED ZAČETKOM ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM ŠČITNICE

Diagnostičen postopek začnemo vedno z anamnezo, ki vključuje natančno družinsko anamnezo za izključitev/potrditev dednega raka ščitnice v sklopu različnih sindromov (MEN tip 2, PTEN sindrom, Cowdenova bolezen, družinska adenomatozna polipoza, Carneyjev kompleks, Wernerjev sindrom) in podatek o morebitnem obsevanju vratu v preteklosti. Pomembni anamnestični podatki so še: hitrost rasti tumorja ščitnice, hripavost, težave s požiranjem, težave z dihanjem in bolečine v skeletu, ki lahko kažejo na agresivnost ter razširjenost tumorja. Pri kliničnem pregledu smo pozorni na pomicnost/fiksiranost tumorja na okolna tkiva in morebitne povečane vratne bezgavke.

Osnovna in najpomembnejša preiskava je UZ ščitnice.

Opravimo ga pri vseh bolnikih z nodusom v ščitnici in vedno pri sumu na raka ščitnice. UZ ščitnice opravi običajno tirolog, ki v izvidu navede elemente, na osnovi katerih lahko sklepamo o naravi sprememb v ščitnici. Ti elementi so:

- velikost ščitnice (volumen) in struktura ščitničnega parenhima
- izoehogen/hiperehogen/hipoehogen, homogen/nehomogen);
- velikost nodusa (3 dimenzije);
- lokalizacija nodusa in odnos do ovojnice ščitnice ter okolnih struktur;
- sestava nodusa (homogen/nehomogen, soliden/cističen);
- ehogenost nodusa (izoehogen/hiperehogen/hipoehogen);
- robovi nodusa (pravilen rob/nepravilen rob);
- kalcinacije (mikrokalcinacije/makrokalcinacije);
- oblika nodusa (na prečnem prerezu);
- prekrvljenost (kvalitativno).

Značilnosti UZ, povezane z večjo verjetnostjo raka ščitnice, so hipoehogen soliden nodus ali delno cističen nodus s hipoehogenim solidnim delom, nepravilen rob nodusa, preraščanje izven ščitnice, nodus, ki je višji kot širši na prečnem prerezu in mikrokalcinacije. V teh primerih UZ-preiskavo vedno nagrađimo z UZ-vodeno tankoigelnno biopsijo za postavitev citološke diagnoze.

UZ-vodena tankoigelnna biopsija in citološka preiskava je osnovna diagnostična metoda, s katero lahko pred zdravljenjem opredelimo različne patološke procese v ščitnici in tako z določeno verjetnostjo ločimo maligne od benignih sprememb. Citopatološki izvid mora biti napisan v skladu s klasifikacijo po Bethesda (Tabela 1).

Tabela 1. Citološka klasifikacija po Bethesda, tveganje za malignom in priporočilo o kliničnih ukrepih

Kategorija	Tveganje za malignom	Priporočilo o kliničnih ukrepih
Nediagnostično ali neuporabno (Bethesda I) - vsebina ciste brez epitelijskih celic - acelularen vzorec - drugo (nepregledno zaradi krvi, celice ujeete med krvne strdke ...)	1–4%	Ponoviti tankoigelnno biopsijo; ko je UZ-slika sumljiva, natančno spremljanje bolnika ali kirurški poseg.
Benigno (Bethesda II) - benigni folikularni nodus (adenomatozni nodus, koloidni nodus ...) - limfocitni (Hashimoto) tiroiditis (ob primernem kliničnem kontekstu) - granulomski (subakutni) tiroiditis - drugo (akutni tiroiditis ...)	0–3%	Ni potrebna nadaljnja diagnostika.
Atipija folikularnih celic, neopredeljena ali folikularna lezija, neopredeljena (Bethesda III)	5–15%	Ponovimo citološko punkcijo; sledenje ali diagnostični kirurški poseg glede na klinične dejavnike tveganja, UZ-značilnosti tumorja in bolnikove želje.
Folikularna neoplazma ali sumljivo za folikularno neoplazmo (Bethesda IV)	15–30 %; Onkocitne celice 15–45%	Napotitev na posvet o nadaljnjem zdravljenju h kirurgu.
Sumljivo za malignom (Bethesda V) - sumljivo za papilarni karcinom - sumljivo za medularni karcinom - sumljivo za metastatski karcinom - sumljivo za limfom - drugo	60–75%	Napotitev na posvet o nadaljnjem zdravljenju h kirurgu.
Maligno (Bethesda VI) - papilarni karcinom ščitnice - slabo diferenciran karcinom - medularni karcinom ščitnice - nediferenciran (anaplastični) karcinom ščitnice - ploščatocelični karcinom ščitnice - mešani tip karcinoma - metastatski karcinom - limfom - drugo	97–99%	Napotitev na posvet o nadaljnjem zdravljenju h kirurgu.

Za UZ-vodeno tankoigelnno biopsijo se odločimo tudi, če ima nodus sumljive palpatorne značilnosti ali če nodus, ki je bil v preteklosti citološko nesumljiv, raste. Bolnike s številnimi nodusi obravnavamo enako kot bolnike s solitarnim nodusom, zato je včasih potrebna tankoigelnna biopsija več nodusov.

UZ vratnih bezgavk je indiciran vedno, ko je prisoten citološko dokazani rak (Bethesda VI) ali citološko sumljivi tumor (Bethesda V). Pri folikularnih in onkocitnih neoplazmah ščitnice (Bethesda IV) je verjetnost raka, ki je že zaseval v vratne bezgavke, manj kot 5 %, zato UZ vratnih bezgavk ni potreben. Če histološka preiskava pokaže, da je šlo za raka ščitnice, UZ vratnih bezgavk opravimo po operativnem posegu na ščitnici.

UZ vratnih bezgavk opravi običajno radiolog, usmerjen v vratno patologijo, ki v izvidu navede elemente, pomembne za oceno sumljivosti bezgavk (velikost, okrogla oblika bezgavke, odsotnost hilusa, izrazita hipohogenost, nepravilni rob in strukturne spremembe - nekroze, fokalni kortikalni nodusi, kalcifikacije). V primeru UZ sumljivih bezgavk opravimo UZ-vodeno tankoigelnno biopsijo za postavitve citološke diagnoze.

Preiskavi s CT oziroma MR sta indicirani le pri bolnikih s sumom na lokalno napredovali rak in/ali s številnimi in masivnimi bezgavkami. Pri bolnikih z rakom ščitnice se izogibamo uporabi jednega kontrastnega sredstva. Uporabimo ga le, če je to res potrebno.

Scintigrafijo ščitnice s ^{99m}Tc ali ^{123}I običajno po potrebi opravi že tirolog. Če sumimo na metastatsko bolezen, je smiselno narediti ^{18}F -FDG-PET CT.

Od krvnih preiskav je pri bolnikih z rakom ščitnice pomemben TSH za določitev hormonskega statusa. Serumski tiroglobulin (Tg) uporabljamo kot tumorski označevalec pri spremljanju bolnikov z diferenciranim rakom ščitnice po končanem zdravljenju, pred zdravljenjem pa zaradi nizke specifičnosti nima vloge v diagnostiki. Osnovna priporočila za metodo za določitev koncentracije TSH v serumu je metoda tretje ali višje generacije s funkcionalno občutljivostjo $\leq 0,02 \text{ mU/L}$. Za določitev koncentracije Tg v serumu sta osnovni priporočili, da naj ima metoda funkcionalno občutljivost $\leq 0,2 \mu\text{g/L}$ in je umerjena na standard CRM-457. Meritev serumske koncentracije Tg in interpretacijo rezultata vedno izvajamo v kombinaciji z meritvijo serumske koncentracije anti-Tg (IMA, imunometrične metode). Metoda za določitev koncentracije anti-Tg v serumu mora biti umerjena na standard 65/93. Za sledenje bolnikov se uporablja vedno ista metoda določitve koncentracije Tg in anti-Tg.

Histopatologija

Vzorec je treba poslati skupaj z napotnico, na kateri morajo biti označeni vsi podatki o bolniku in vzorcu, ki so potrebni za pravilno vrednotenje histopatoloških sprememb. Vzorce patolog praviloma sprejema sveže, redkeje fiksirane v formalinu. Fiksiran vzorec patolog nareže na 3 do 4 mm debele vzporedne rezine in natančno pregleda rezne ploskve vseh rezin in opiše makroskopsko vidne noduse/druge spremembe (položaj, velikost, inkapsuliranost, barvo, konsistenco, omejenost od okolice in oddaljenost od robov). Pozoren je na morebitno širjenje tumorja preko kapsule oziroma izven ščitnice. Tumorje, ki so $\leq 3 \text{ cm}$, vzorčimo v celoti, pri večjih vsaj 2 vzorca za vsak cm premera (vzorčimo predvsem periferijo tumorja). Vzorčimo tumorju najbližji resekcijski rob in predel, suspekten za ekstratiroidno širjenje tumorja. Pri v celoti inkapsuliranih nodusih je treba vzorčiti celoten predel kapsule, ne glede na velikost nodusa. Tumorje z makroskopsko vidnim ekstratiroidnim širjenjem vzorčimo izdatneje, da ne spregledamo morebitnih slabo diferenciranih predelov in vaskularne invazije. Po končanem vzorčenju ločeno shranimo preostalo tkivo

desnega in levega režnja. Če so poleg tkiva ščitnice poslane tudi bezgavke, vzorčimo v celoti vse bezgavke, ki jih identificiramo. Iz velikih, makroskopsko tumorsko preraslih bezgavk odvzamemo reprezentativne rezine. Bezgavke izoliramo ločeno, po regijah. Če pri makroskopskem pregledu najdemo obščitnice, jih vzorčimo v celoti. Patolog napiše standardiziran histološki izvid za karcinome ščitnice, ki je dostopen na spletni povezavi: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Smernice/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_diferenciranega_raka_scitnice.pdf.

Večino ščitničnih tumorjev s folikularnim vzorcem rasti lahko glede na prisotnost/odsotnost transkapsularne in/ali vaskularne invazije ter jedrne karakteristike uvrstimo bodisi med folikularne tumorje, bodisi v folikularno različico papilarnega karcinoma. Včasih kljub izdatnemu vzorčenju in natančnemu pregledu celotnega oboda kapsule folikularnega tumorja najdemo le mesta, ki so suspektna, vendar ne prepričljiva za kapsularno ali vaskularno invazijo. V takšnih primerih tumor opredelimo kot »folikularni tumor nejasnega malignega potenciala«. Klinični potek teh tumorjev je praviloma ugoden.

Pregled pri otorinolaringologu

Pred vsakim operativnim posegom na ščitnici svetujemo indirektoskopski pregled grla. Indirektoskopski pregled mora biti narejen vedno, ko ima bolnik spremenjen glas, če je imel operativni poseg na vratu ali v prsnem košu, ob katerem bi lahko prišlo do poškodbe povratnega živca, in pri raku, ki raste iz ščitnice ali ima obsežne zasevke v osrednjem kompartmentu.

ZDRAVLJENJE RAKA ŠČITNICE

Večina bolnikov z rakom ščitnice ima izjemno dobro prognozo, zato jih ne smemo po nepotrebnem zdraviti preveč agresivno. Pri bolj napredovanih in nevarnih rakih je osnovni cilj zdravljenja podaljšanje celokupnega in zaradi raka specifičnega preživetja bolnikov ter zmanjšanje tveganja za ostanek ali ponovitev bolezni. S kirurškim zdravljenjem odstranimo tumor v celoti in bezgavčne lože, v katerih smo predoperativno dokazali zasevke. Na takšen način zmanjšamo tveganje za ponovitev bolezni in progres bolezni. Odstranitev cele ščitnice omogoči zdravljenje z radiojodom, ko je to potrebno. Stadij bolezni natančno opredelimo šele, ko kirurško odstranimo tumor in celo ščitnico, bezgavčne lože, v katerih so zasevki, in po ablaciji ali testiranju z radiojodom. Vse navedeno omogoči opredelitev tveganja za ponovitev bolezni, nadaljnje zdravljenje, ustrezno sledenje in nadzor glede ponovitve bolezni.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Kirurško zdravljenje je temelj zdravljenja bolnika z rakom ščitnice. Totalna tiroidektomija ali skoraj totalna tiroidektomija (do 2 mL ostanka ščitnice) je optimalen kirurški poseg pri vseh bolnikih s papilarnim rakom premera $> 1 \text{ cm}$ in $< 4 \text{ cm}$ ali folikularnim rakom. Lobektomija z istmektomijo je optimalen kirurški poseg za bolnike z rakom, manjšim od 1 cm, če je tumor unifokalni, intratiroidno ležeč, brez predhodnega obsevanja vratu, brez družinske anamneze in brez zasevkov v vratnih bezgavkah. Lobektomija z istmektomijo je dovoljen kirurški poseg tudi pri bolnikih s papilarnim rakom premera $> 1 \text{ cm}$ in $< 4 \text{ cm}$, brez rasti tumorja iz ščitnice ali zasevkov v vratnih bezgavkah, z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni. Totalno ali skoraj totalno tiroidektomijo in odstranitev celotnega tumorja naredimo pri bolniku z rakom ščitnice $> 4 \text{ cm}$ ali z masivnim ekstratiroidnim razraščanjem (klinični stadij T4) ali klinično prisotnimi zasevki v vratnih bezgavkah ali oddaljenimi zasevki (klinični stadij M1). Dela tumorja ne moremo odstraniti, kadar vrašča v grlo, sapnik,

požiralnik ali velike žile. Če ima bolnik paralizirano glasilko, pride v poštev tudi samo lobektomija (odstranitev tistega režnja ščitnice, v katerem je tumor).

Z rakom prizadete bezgavke iz osrednje vratne lože je treba odstraniti in poslati na intraoperativno histološko preiskavo. Če je v bezgavki prisoten zasevek, odstranimo celotno ložo. Pri bolnikih s papilarnim rakom in stadijem cN0 pride v poštev profilaktična odstranitev osrednje vratne lože, ko imajo tumor T3 ali T4. Odstranitev osrednje vratne lože je potrebna pri klinično prizadetih lateralnih vratnih bezgavkah (vsaj na strani prizadetosti lateralnih bezgavk). Tiroidektomija brez odstranitve osrednjega kompartmenta je ustrezen poseg pri majhnem (T1 ali T2) in cN0-papilarnem raku ter večini folikularnih tumorjev. Terapevtska disekcija lateralnih vratnih bezgavk (nivojev II–V) mora biti narejena pri bolnikih s citološko dokazanimi zasevki v lateralnih bezgavkah. Pri tem mora kirurg odstraniti vsaj 15 bezgavk.

Lobektomija z istmektomijo je bolj varen kirurški poseg od totalne tiroidektomije, saj opravimo kirurški poseg le na eni strani in tako vedno ostanejo povratni živec in obščitnične žleze na drugi strani nepoškodovane. Če operiramo ščitnico le na eni strani, je dopustno tveganje za poškodbo povratnega živca 0,5 %, če pa operiramo na obeh straneh, je dopustno tveganje 1 %. Trajno okrnjeno delovanje povratnega živca povzroči hripavost. Poškodba obeh povratnih živcev je nedopustna. Posledici za bolnika sta namreč hripavost oziroma afonija in stridorozno dihanje, ki navadno zahteva intubacijo ali začasno traheostomo. Po totalni ali skoraj totalni tiroidektomiji lahko nastane prehodni ali trajni hipoparatiroidizem. Trajna okvara obščitnih žlez je dopustna v 1 do 2 %.

Dokončanje tiroidektomije po enostranski lobektomiji ščitnice pride v poštev pri bolnikih z rakom večjim od 1 cm ali multifokalnim papilarnim mikrokarcinomom ščitnice. Primerni čas za ponovni operativni poseg je v prvih sedmih dneh ali po več kot treh mesecih od prve operacije. Prve tri mesece je možnost poškodbe povratnih živcev oziroma obščitničnih žlez večja zaradi reparativnih procesov, ki zelo otežijo prepoznavo povratnega živca in obščitnih žlez.

Aktivno sledenje brez operativnega posega

Možen način obravnave bolnikov s papilarnim rakom ščitnice z nizkim tveganjem za napredovanje bolezni je tudi zgolj aktivno sledenje. Pri odločitvi o primernosti bolnika za aktivno sledenje moramo upoštevati tri dejavnike: UZ-značilnosti tumorja ščitnice in vratnih bezgavk, značilnosti bolnika in možnost sledenja izkušenega tirologa oziroma radiologa. Glede na UZ-preiskavo so za sledenje primerni dobro omejeni tumorji < 1 cm, ki se ne širijo izven ščitnice, imajo plašč zdravega ščitničnega tkiva med tumorjem in povratnim živcem, ter imajo oster kot proti sapniku in nimajo patoloških bezgavk.

Za sledenje so primerni bolniki stari nad 60 let, ki so pripravljeni sodelovati pri takšnem načinu obravnave. Neprimerni za sledenje so mlajši od 18 let in ženske, ki so noseče ali načrtujejo nosečnost. Neprimeren za sledenje je tudi bolnik, če citologija pokaže agresivni tumor, če se tumor širi izven ščitnice, ima zasevke v bezgavkah ali oddaljenih organih ali če izkušen tirolog oziroma radiolog ni na voljo.

Aktivno sledimo bolnike prvi dve leti, na 6 do 12 mesecev. Ob vsaki kontroli se ponovno odločimo za nadaljnje aktivno sledenje ali za kirurško zdravljenje. Po dveh letih lahko ob izključitvi rasti tumorja ali pojavi zasevkov v bezgavkah postopno podaljšujemo intervale med kontrolami na 12 do 24 mesecev.

OCENA PROGNOZE BOLNIKA S TNM-KLASIFIKACIJO IN INICIALNEGA TVEGANJA ZA PONOVI TEV BOLEZNI

TNM-klasifikacija (Tabela 2) pomaga pri napovedi prognoze bolnika glede preživetja. Tumor klasificiramo na osnovi operativnega zapisnika in histopatološkega izvida, pooperativnih vrednosti tumorskega markerja Tg ter radioloških in nuklearno medicinskih preiskav. V operativnem zapisu mora biti naveden podatek o morebitni predoperativni parezi glasilke, obsegu in lokaciji ekstratiroidne rasti tumorja, patoloških bezgavkah in popolnosti resekcije raka in ščitnice.

Tabela 2. TNM-klasifikacija raka ščitnice (7. izdaja)*

T-stadij bolezni	
T0	ni znakov tumorja
T1a	tumor ≤ 1 cm, brez ekstratiroidne ekstenzije
T1b	tumor > 1 cm in ≤ 2 cm v največjem premeru, brez ekstratiroidne ekstenzije
T2	tumor > 2 cm in ≤ 4 cm v največjem premeru, brez ekstratiroidne ekstenzije
T3	tumor > 4 cm v največjem premeru, omejen na ščitnico ali ne glede na velikost tumorja z minimalnim ekstratiroidnim širjenjem (širjenje v sternotiroidno mišico ali v peritiroidna mehka tkiva)
T4a	tumor katerekoli velikosti s širjenjem izven kapsule ščitnice, če vrašča v podkožna mehka tkiva, grlo, sapnik, požiralnik ali povratni živec
T4b	tumor katerekoli velikosti, ki vrašča v prevvertebralno fascijo ali oklepa arterijo karotis ali žile v mediastinumu
N-stadij bolezni	
N0	ni zasevkov v bezgavkah;
N1a	zasevki v regiji VI (pretrahealne, paratrahealne, prelaringealne/delfijske bezgavke);
N1b	zasevki v unilateralnih, bilateralnih ali kontralateralnih vratnih (regija I, II, III, IV ali V) ali retrofaringealnih ali zgornjih mediastinalnih bezgavkah (regija VII)
M-stadij bolezni	
M0	ni oddaljenih zasevkov
M1	oddaljeni zasevki

STADIJ BOLEZNI

Bolniki, ob diagnozi stari manj kot 45 let			
I	Katerikoli T	Katerikoli N	M0
II	Katerikoli T	Katerikoli N	M1

Bolniki, ob diagnozi stari 45 let ali več			
I	T1A	N0	M0
	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1a	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1a	M0
IVa	T1a	N1b	M0
	T1b	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T4a	N1b	M0
IVb	T4b	Katerikoli N	M0
	Katerikoli T	Katerikoli N	M1

* AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition, Springer-Verlag, New York.

S TNM-klasifikacijo sicer ne moremo napovedati tveganja za ponovitev bolezni. Glede tveganja za ponovitev bolezni oziroma persistentno bolezen imamo tri skupine bolnikov, kar nam pomaga pri odločitvi o začetnem in adjuvantnem zdravljenju.

- Nizko tveganje: intratiroidni rak, ≤ 5 bezgavk z mikrozasavki ($< 0,2$ cm).
- Srednje tveganje: agresivna histologija, minimalna ekstratiroidna ekstenzija, vaskularna invazija, > 5 metastatskih bezgavk premera 0,2 do 3 cm.
- Veliko tveganje: obsežna ekstrakapsularna ekstenzija, nepopolna odstranitev tumorja, oddaljeni zasevki ali zasevki v bezgavki > 3 cm.

Tveganje za ponovitev je odvisno od številnih dejavnikov, zato se razlikuje pri različnih stanjih (približna verjetnost za ponovitev ali perzistentno bolezen je navedena v odstotkih):

- folikularni rak z obsežno vaskularno invazijo: od 30 do 55 %;
- pT4 z obsežno ekstratiroidno ekstenzijo: od 30 do 40 %;
- pN1 z ektranodalno ekstenzijo in > 3 metastatske bezgavke: okrog 40 %;
- papilarni rak, večji od 1 cm, z mutacijo TER in mutacijo BRAF: > 40 %;
- pN1 in katerikoli število metastatskih bezgavk, če ena presega 3 cm: okrog 30 %;
- papilarni rak, ekstratiroidni z mutacijo BRAF: od 10 do 40 %;
- papilarni rak z vaskularno invazijo: od 10 do 30 %;
- klinični N1-stadij: okrog 20 %;
- pN1 z več kot 5 zasevki v bezgavkah: okrog 20 %;
- intratiroidni papilarni rak, manjši od 4 cm, z mutacijo BRAF: okrog 10 %;
- pT3 z minimalno ekstratiroidno ekstenzijo: od 3 do 8 %;
- pN1, vsi zasevki v bezgavkah $< 0,2$ cm: okrog 5 %;
- pN1 ≤ 5 zasevkov: okrog 5 %;
- intratiroidni papilarni rak premera 1 do 4 cm: okrog 5 %;
- multifokalni papilarni mikrokarcinom: od 4 do 6 %;
- pN1 brez ektranodalne ekstenzije v ≤ 3 bezgavkah: okrog 2 %;
- minimalno invazivni folikularni rak: od 2 do 3 %;
- intratiroidni papilarni rak, < 4 cm brez mutacije BRAF: od 1 do 2 %;
- intratiroidni unifokalni papilarni mikrokarcinom z mutacijo BRAF: od 1 do 2 %;
- intratiroidna inkapsulirana folikularna različica papilarnega raka: od 1 do 2 %;
- unifokalni papilarni mikrokarcinom: od 1 do 2 %.

Na serumsko koncentracijo Tg zelo vpliva koncentracija TSH. Za oceno prognoze oziroma napovedi ponovitve bolezni lahko uporabljamo koncentracijo serumskega Tg ob zavori TSH, ob normalnih ščitničnih hormonih ali ob stimulaciji s TSH (endogeno ali po rhTSH). Za oceno prognoze uporabljamo podvojitveni čas serumske koncentracije Tg (< 1 leto, 1 do 3 leta ali > 3 leta).

UZ-preiskavo vratnih bezgavk naredimo po operativnem posegu pri bolniku z nizko serumsko koncentracijo Tg po operaciji in z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni 6 do 12 mesecev po posegu, pri bolniku s srednjim ali velikim tveganjem za ponovitev bolezni pa v prvih 6 mesecih po operativnem posegu. Na oceno prognoze, napovedi ponovitve bolezni in na odločitev o zdravljenju vplivajo izvidi preiskave z radiojodom (scintigrafija z ^{131}I ali ^{123}I , brez ali s SPECT-CT).

POOPERATIVNO ZDRAVLJENJE

Pooperativno stanje glede preostale bolezni (prisotnost ali odsotnost bolezni) vpliva na odločitev o dodatnem zdravljenju (radioaktivni jod, kirurgija ali drugo zdravljenje). Pooperativno zdravljenje in sledenje prilagodimo dejavnikom tveganja za ponovitev bolezni. Serumsko koncentracijo Tg po operaciji (ob zdravljenju z L-tioksinom ali ob povišanem TSH) pomaga oceniti, ali je prisoten ostanek ščitnice in kakšen bo potek bolezni. Na serumsko koncentracijo Tg lahko vpliva: število normalnih celic ščitnice, število rakavih celic, serumska koncentracija TSH, funkcionalna občutljivost metode za določitev serumske koncentracije Tg, čas po totalni tiroidektomiji in zdravljenju z radiojodom.

Zdravljenje z radiojodom (^{131}I)

Na odločitev o zdravljenju z radiojodom vplivajo: obseg operacije ščitnice, histološki tip raka, stadij bolezni, starost bolnika,

napovedni dejavniki glede ponovitve bolezni in preživetja glede raka ščitnice, koncentracija Tg po operativnem posegu, spremlja-joče bolezni, predvidena življenjska doba in želje bolnika.

Absolutni kontraindikaciji za zdravljenje z radiojodom sta nosečnost in dojenje, relativne kontraindikacije pa so trombocitopenija, levkopenija, anemija, infekt, psihična nestabilnost in zasevki v možganih.

Priprava na zdravljenje z radijodom obsega vsaj dvomesečni interval od prenehanja dojenja, vsaj enomesečni interval od preiskave s CT z jodnim kontrastnim sredstvom, in 2-tedensko dieto z malo joda. Doseči moramo serumsko koncentracijo TSH > 30 mU/L (z rh TSH ali v hormonski pavzi). Radiojod apliciramo peroralno na tešče ali vsaj 4 ure po lahkem obroku.

Ablacije z radiojodom rutinsko ne svetujemo bolnikom po lobektomiji ščitnice oziroma bolnikom po totalni tiroidektomiji, ki imajo majhno tveganje za ponovitev bolezni. Glede na stadij raka ščitnice se odločimo za naslednje vrste zdravljenja z radiojodom: ablacijo ostanka ščitnice s 50 mCi (1,8 GBq) radiojoda, ablacijo ščitnice – adjuvantno terapijo s 100 mCi (3,7 GBq) radiojoda ali za ablacijo ščitnice – terapijo s 100 do 150 mCi (3,7 do 5,6 GBq) radiojoda.

Radiojodno ablacijo oziroma terapijo izpeljemo na hospitalnem oddelku po aplikaciji rekombinantnega humanega TSH ali v hormonski pavzi, ko bolnik preneha jemati ščitnične hormone za 2 do 4 tedne. Pred zdravljenjem z radijodom vedno določimo serumске koncentracije TSH, Tg in protiteles anti-Tg. Dva dni po aplikaciji radiojoda naredimo scintigrafsko preiskavo celega telesa in po potrebi še SPECT/CT-slikanje interesnega področja. V času hospitalizacije traja izolacija bolnika 2 do 5 dni, po odpustu pa mora bolnik upoštevati navodila o omejitvah stika z ljudmi glede na izmerjeno hitrost doze. Po zdravljenju ženskam odsvetujemo zanositev eno leto, moški pa morajo preprečiti spočetje tri mesece. Osebam, ki so bile v hormonski pavzi, zaradi hipotiroze odsvetujemo upravljanje motornih vozil še vsaj 14 dni po zdravljenju.

Zapoznili stranski učinki radiojodne terapije so disfunkcija slinavk in kserostomija, pri moških prehodna infertilnost prve mesece po radiojodnem zdravljenju, pri kumulativni dozi > 400 mCi (14,8 GBq) lahko trajna sterilnost. Zelo redko pride do hipoplazije kostnega mozga, levkemije ali drugih sekundarnih malignomov.

Zdravljenje s ščitničnimi hormoni

Ščitnične celice, ki izdelujejo ščitnične hormone, imajo receptor za TSH. Hormon TSH stimulira rast in delitev celic ščitnice. Po operaciji ščitnice moramo nadomestiti ščitnične hormone in preprečiti ponovno rast preostanka ščitnice, zato mora bolnik celo življenje jemati tablete L-tiroksina. Odmerek prilagajamo tako, da določimo serumsko koncentracijo TSH in koncentraciji prostih ščitničnih hormonov na 4 do 6 tednov po vsaki spremembi odmerka.

Hormon TSH stimulira rast folikularnega in papilarnega raka ščitnice ter njunih onkocitnih različic. TSH zato znižamo prek povratne zanke, z jemanjem tablet L-tiroksina. Na priporočeno stopnjo zavore TSH s ščitničnimi hormoni pri bolniku vplivajo: tveganje za ponovitev bolezni, trajanje zdravljenja (začetno, po dveh letih oziroma po več kot petih letih), učinkovitost zdravljenja, starost in spremljajoče bolezni. Bolnike z bolj nevarnimi raki ščitnice zdravimo z zavoro TSH, pri kateri želimo doseči serumsko koncentracijo TSH manj od 0,1 mU/L in serumsko koncentracijo prostega T3 znotraj referenčnega območja.

Iatrogena latentna hipertiroza, ki jo uporabljamo pri zavornem zdravljenju, lahko povzroči atrijsko fibrilacijo, povečanje mase

srčne mišice in poslabšanje ishemične bolezni srca, kar je pogosto pri starejših osebah. Osteoporoza zaradi hipertiroze pa pogostejše nastane pri ženskah po menopavzi. Onkolog pretehta, če bolnika bolj ogroža rak ščitnice ali pa latentna hipertireoza.

Bolniki z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni in tisti s serumsko koncentracijo Tg < 0,2 µg/L naj imajo serumsko koncentracijo TSH v spodnji polovici referenčnega območja (0,27 do 2,0 mU/L). To velja tudi za bolnike, ki so imeli lobektomijo ali niso imeli ablacije ostanka ščitnice z radiojodom in imajo majhno tveganje za ponovitev bolezni.

Perkutano obsevanje

Predoperativno obsevanje pride v poštev pri mejno operabilnih oziroma neoperabilnih tumorjih z namenom zmanjšati tumor ter omogočiti operabilnost. Obsevanje s polno terapevtsko dozo pride v poštev le pri neoperabilnih tumorjih.

Indikacije za pooperativno perkutano obsevanje so: pT4-tumor z mikroskopskim ali makroskopskim ostankom bolezni pri starejših od 45 let, pT4-tumor, ki ne kopiči radiojoda in obsežni zasevki v bezgavkah na vratu s širjenjem preko kapsule bezgavke pri starosti nad 60 let.

Obsevanje poteka praviloma z intenzitetno modulirano radio-terapevtsko tehniko (IMRT-tehnika), s fotonim skeniranjem. Obsevalno polje obsega ležišče ščitnice oziroma tumorja, vratne bezgavčne regije II–VI in bezgavke zgornjega mediastinuma do višine razcepišča sapnika.

SLEDENJE BOLNIKOV IN OCENA PROGNOZE

Papilarni oziroma folikularni rak ščitnice je v primerjavi z ostalimi raki poseben zaradi svojega počasnega naravnega poteka bolezni. Posledično zaradi raka ščitnice umre zelo malo bolnikov. TNM-klasifikacijo uporabljamo za napoved prognoze bolnika glede preživetja, neuporabna pa je za oceno verjetnosti ponovitve bolezni, ki je mnogo pogostejša kot smrt zaradi bolezni. Oceno verjetnosti ponovitve bolezni opravimo večkrat, saj se spreminja s časom. Prvič jo opravimo po začetnem kirurškem zdravljenju, ko dobimo podatke o primarnem tumorju in regionalnih bezgavkah (histološki tip in velikost tumorja, širjenje izven ščitnice, vaskularna invazija, število in velikost področnih zasevkov). Drugič opravimo oceno verjetnosti ponovitve bolezni že med sledenjem bolnikov po dveh letih, tretjič pa po petih letih in nato sledenje ustrezno prilagodimo. Pri tej oceni upoštevamo klinični potek bolezni in odgovor na zdravljenje ter čas po zdravljenju. Pomagamo si z določitvijo serumskih koncentracij Tg in TSH ter z UZ-preiskavo vratu. Prvič določimo koncentracijo Tg šele 6 tednov po operativnem posegu. Če je po ablaciji ščitnice z radiojodom serumska koncentracija Tg več kot 1 µg/L, naredimo UZ vratnih bezgavk in če gre za naraščanje koncentracije Tg, scintigrafijo z radiojodom ob rhTSH ter po potrebi tudi preiskavo PET-CT. Učinek zdravljenja ocenimo kot:

1. odličen: ni kliničnih, biokemičnih ali slikovnih dokazov bolezni;
2. biokemično nepopolni učinek: zvišana serumska koncentracija Tg ali naraščajoča serumska koncentracija protiteles anti-Tg ob odsotnosti bolezni, ki bi jo lahko strukturno dokazali;
3. strukturno nepopolni učinek: s slikovnimi preiskavami persistentna ali na novo dokazana lokoregionalna bolezen ali oddaljeni zasevki;
4. nedoločen učinek: nespecifične biokemične ali strukturne spremembe, ki jih ne moremo z gotovostjo uvrstiti kot benigne ali maligne. V to skupino uvrstimo bolnike s stabilnimi serumskimi koncentracijami protiteles anti-Tg in tiste z upadanjem serumске koncentracije protiteles anti-Tg ter brez strukturno dokazane bolezni.

Uvrstitev v posamezno skupino učinka zdravljenja vpliva na nadaljnje sledenje ali morebitno dodatno zdravljenje bolnikov (Tabela 3).

Tabela 3. Klinični pomen učinkovitosti zdravljenja

Kategorija	Opredelitev	Klinični uspeh	Implikacije za zdravljenje
Odličen učinek	Negativne slikovne preiskave in Tg < 0,2 µg/La ob zavori TSH* ali Tg < 1 µg/La ob stimulaciji TSH*.	Tveganje za ponovitev 1–4 %. Tveganje za smrt < 1 %.	Redki kontrolni pregledi in hitro opuščanje zavore TSH.
Biokemično nepopolni učinek	Negativne slikovne preiskave in Tg ≥ 1 µg/La ob zavori TSH* ali Tg ≥ 10 µg/La ob stimulaciji TSH* ali naraščajoča protitelesa anti-Tg a.	Vsaj 30 % se jih spontano normalizira. 20 % se jih normalizira po dodatnem zdravljenju. 20 % jih dobi strukturno dokazano bolezen. < 1 % jih umre zaradi bolezni.	Stabilni ali padajoč Tga - redne kontrole in zavora TSH pri večini bolnikov. Ob porastu Tga ali Tg protitelesa takoj dodatne preiskave in potencialno dodatno zdravljenje.
Strukturno nepopolni učinek	Slikovni dokazi ali funkcionalni dokazi bolezni ne glede na Tga +/-povišana protitelesa anti-Tg a.	V 50 do 85 % imajo prisotno bolezen kljub dodatnemu zdravljenju. Smrt zaradi bolezni: - 11 % ob lokoregionalni bolezni; - 50 % ob oddaljenih zasevkih.	Dodatno zdravljenje in/ali kontrolni pregledi glede na številne klinično patološke dejavnike: velikost, lokacija, hitrost rasti, kopičenje radiojoda, aktivnost na PET-CT in specifična patologija sprememb.
Nedoločen učinek	Nespecifične spremembe slikovnih preiskav; šibko kopičenje v ležišču ščitnice na skenu z radiojodom; nestimuliran 0,2 < Tg < 1 µg/L*a; stimuliran 1 < Tg < 10 µg/L*a; protitelesa anti-Tg a stabilna ali padajo ob odsotnih spremembah, vidnih s slikovnimi ali funkcionalnimi preiskavami.	V 15 do 20 % bo nastala strukturna bolezen. Pri preostalih nespecifične spremembe ostanejo stabilne ali izginejo. < 1 % smrti zaradi bolezni.	Kontrolni pregledi in slikovna diagnostika ter določanje Tga in protiteles anti-Tga. Če postanejo spremembe sumljive, naredimo dodatno slikanje ali biopsijo.

Tako imajo bolniki v prvi skupini samo redne kontrolne preglede na 1 do 2 leti in samo nadomestno zdravljenje z L-tiroksinom. Pri bolnikih v drugi skupini so pregledi pogostejši in uporabljamo zavorno zdravljenje z L-tiroksinom. Ob porastu Tg opravimo dodatne preiskave in po potrebi dodatno zdravljenje. Pri bolnikih v tretji skupini opravimo dodatno zdravljenje ali samo pogostejše kontrolne preglede glede na številne klinično patološke dejavnike: velikost, lokacija, hitrost rasti, kopičenje radiojoda, aktivnost na PET-CT in specifična patologija sprememb. Pri bolnikih v četrti skupini opravljamo kontrolne preglede in slikovno diagnostiko ter določanje Tg in protiteles anti-Tg. Če postanejo spremembe sumljive, naredimo dodatno slikanje ali biopsijo.

Metode, ki jih uporabljamo pri sledenju, so klinični pregled, določitev serumske koncentracije Tg in protiteles anti-Tg ter po potrebi dodatne preiskave. Sprva določamo serumsko koncentracijo Tg in protiteles anti-Tg na 6 do 12 mesecev, kasneje pa glede na tveganje za ponovitev bolezni oziroma učinek zdravljenja. Bolnikom, ki jemljejo ščitnične hormone, vsaj enkrat letno določimo serumsko koncentracijo TSH. Zaradi lažje interpretacije rezultatov preiskavo naredimo, če je le mogoče, v istem laboratoriju.

Z UZ-preiskavo vratu lahko zaznamo metastatsko bezgavko premera 2 do 3 mm, vendar ni dokazov, da bi bila kakršnakoli korist od zgodnjega odkritja (do velikosti bezgavk z manjšim premerom od 8 do 10 mm). Po kirurškem zdravljenju naredimo UZ vratu (ležišče ščitnice, osrednja in lateralne vratne lože) ob sumu na ponovitev bolezni oziroma večanju koncentracije Tg. UZ-sumljive bezgavke, ki imajo manjši premer (od 8 do 10 mm), punktiramo za citologijo, če bi pozitiven rezultat spremenil zdravljenje. UZ-sumljive bezgavke, ki imajo manjši premer bezgavke (< 8 do 10 mm), lahko sledimo brez citološke punkcije, izjema je bezgavka, ki raste ali je ob vitalnih strukturah.

Po scintigrafiji ob ablaciji ostanka ščitnice z radiojodom pri bolnikih z nizkim ali srednjim tveganjem za ponovitev bolezni in odličnim odgovorom na zdravljenje (serumska koncentracija Tg pod < 0,2 µg/L), ob odsotnosti protiteles anti-Tg v serumu in ob negativnem UZ vratnih bezgavk ni potrebe po rutinskem diagnostičnem skenu telesa z radiojodom.

Diagnostično scintigrafijo telesa v hormonski pavzi ali ob rhTSH in po potrebi SPECT/CT interesnega območja je smiselno narediti pri bolnikih z večjim tveganjem za ponovitev bolezni ali persistentno boleznijo 6 do 12 mesecev po adjuvantni terapiji

z radiojodom. Naredimo ga z nizko aktivnostjo ^{131}I ali z ^{123}I . SPECT-CT bolje prikaže mesto kopičenja kot planarna scintigrafija in lahko loči med tumorji ter nespecifičnim kopičenjem. ^{18}F FDG-PET-CT naredimo pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev bolezni, negativnim skenom z radiojodom in serumsko koncentracijo Tg več kot $10\text{ }\mu\text{g/L}$, ob stimuliranem TSH.

Slikanje vratu in zgornjega prsnega koša s CT ali MRI, z intravenoznim kontrastom, naredimo pri ponovitvi bolezni, ko UZ ne more zadovoljivo prikazati obsega bolezni, če je prisotna masivna ponovitev bolezni v bezgavkah na vratu ali možnost vraščanja v dihalni ali prebavni sistem. CT-slikanje prsnega koša brez kontrastnega sredstva (za prikaz pljučnega parenhima) ali z intravenskim kontrastom (za prikaz mediastinuma) pride v poštev pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev bolezni z zvišano serumsko koncentracijo Tg ($\geq 10\text{ }\mu\text{g/L}$) ali naraščajočimi serumskimi koncentracijami protiteles anti-Tg. MR-slikanje možganov, MR-slikanje skeleta in/ali CT ali MR-slikanje abdomna pride v poštev pri bolnikih, ki imajo zvišano serumsko koncentracijo Tg ($\geq 10\text{ }\mu\text{g/L}$), visoko tveganje za ponovitev bolezni, negativne preiskave glede vratu in prsnega koša ter ustrezne simptome. Te preiskave naredimo tudi pri bolnikih, ki jih pripravljamo na terapijo z radiojodom, ob stimulaciji s TSH, in bi zaradi otekanja tumorja lahko prišlo do zapletov.

Bolnike, ki imajo majhno ali srednje tveganje za ponovitev bolezni in imajo odličen učinek zdravljenja, sledimo na 12 do 24 mesecev. Bolnikom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni in vsem bolnikom z nepopolnim odgovorom na zdravljenje (biokemično ali strukturno) ali z nedoločenim učinkom na zdravljenje moramo meriti serumsko koncentracijo Tg na 6 do 12 mesecev. Sledenje bolnikov je doživljenjsko.

Daleč najpogostejše se bolezen ponovi v bezgavkah na vratu/mediastinumu (74 %), medtem ko se sistemska ponovitev bolezni zgodi bistveno redkeje (21 %). Najpogostejše mesto sistemske ponovitve bolezni so pljuča (63 %).

Prognoza bolnikov s ponovitvijo bolezni je odvisna od tega, za kakšno ponovitev gre. Bolniki s samo biokemično ponovitvijo imajo dolgoročno preživetje 20 let in več v 100 %, bolniki z morfološko ponovitvijo pa v 85 %. Bolniki z oddaljenimi zasevki imajo dolgoročno preživetje pod 50 %.

ZDRAVLJENJE BOLNIKA S PONOVTIVJO BOLEZNI IN ODDALJENIMI ZASEVKI

Pri bolnikih s ponovitvijo bolezni na vratu moramo gledati na zelo dobra dolgoročna preživetja ustrezno prilagoditi zdravljenje, da z zdravljenjem ne povzročimo več škode kot koristi. V osnovi imamo dve možnosti: aktivno spremljanje ali zdravljenje. Odločitev o načinu zdravljenja mora biti vedno sprejeta na multidisciplinarnem konziliju in je vedno individualno prilagojena posameznemu bolniku.

Asimptomatske bolnike s počasnim progresom zaradi zelo počasnega napredovanja bolezni aktivno spremljamo. Aktivno spremljamo tudi bolnike s številnimi hudimi zapleti zdravljenja ali močno napredovalimi spremljajočimi boleznimi. Bolniki s persistentnim papilarnim ali folikularnim rakom morajo imeti zavrt TSH. Sledimo jih na 3 do 12 mesecev, ko ponavljamo slikovne preiskave.

Bolnika z lokalno in/ali področno ponovitvijo raka lahko zdravimo z operativnim posegom, radiojodom (^{131}I), radiofrekvenčno ablacijo, krioablacijo, etanolsko ablacijo, kemoembolizacijo, perkutanim obsevanjem brez ali s kemoterapijo ali pa ga aktivno spremljamo.

Prognoza bolnika z zasevki je odvisna od številnih dejavnikov (histološki tip raka, razporeditev in število zasevkov, breme tumorja, starost ob pojavu zasevkov, kopičenje radiojoda in ^{18}F FDG na PET-CT). Na način zdravljenja vplivajo tudi splošno stanje bolnika in spremljajoče bolezni (Tabela 4).

Tabela 4. Dejavniki, ki vplivajo na odločitev o zdravljenju bolnikov s ponovitvijo bolezni ali oddaljenimi zasevki

	Aktivno spremljanje	Kirurško zdravljenje
Glavni dejavniki		
Velikost bezgavke	< 8 mm osrednji kompartment < 10 mm lateralni kompartment	> 8 mm osrednji kompartment > 10 mm lateralni kompartment
Hitrost rasti bezgavke	< 3 do 5 mm/leto	> 3 do 5 mm/leto
Zasevki v osrednjem kompartmentu in pareza glasilke na nasprotni strani	Stabilna bolezen brez rasti	Napredujoča bolezen, izkušen kirurg
Znani oddaljeni zasevki	Oddaljeni zasevki napredujejo hitreje kot zasevki na vratu.	Oddaljeni zasevki stabilni, zasevki na vratu napredujejo in ogrožajo sosednje vitalne strukture.
Spremljajoče bolezni	Da	Ne
Bližina/invazija sosednjih vitalnih struktur	Ne	Da
Dobra dolgoročna prognoza	Ne	Da
Bolnik želi operacijo	Ne	Da
Bolezen lahko identificiramo med operacijo	Ne	Da
Biološki dejavniki		
Kopičenje J131	Da (ali terapija z J131)	Ne (razen, če so ostali kriteriji za operacijo)
Agresivna histologija	Ne	Da
Širjenje primarnega tumorja izven ščitnice	Ne	Da
Napredovali začetni T (> 4 cm) in N-stadij	Ne	Da
Perinodalno širjenje ob primarni operaciji	Ne	Da
Molekularni kazalniki agresivnosti tumorja (mutacija BRAF, RAS, RET/PTC in PAX8-PPARG preureditve)	Ne	Da
Kirurški dejavniki		
Prva ponovitev v kompartmentu	Ne	Da
Ponovitev v kompartmentu po več predhodnih operacijah	Stabilna bolezen	Ciljna in omejena disekcija pri napredujoči bolezni ter ogrožanju pomembnih sosednjih struktur.

Bolnike s počasi napredujočim asimptomatskim metastatskim diferenciranim rakom ščitnice zdravimo najprej kirurško (loko-regionalna odstranitev tumorja in odstranitev ščitnice), z radio-jodom, perkutanim obsevanjem in z zavoro TSH z L-tiroksinom. Solitarni zasevek ali nekaj zasevkov lahko zdravimo s kirurško ekscizijo ali perkutanim obsevanjem še pred začetkom sistemske

terapije. S takšnimi posegi lahko zmanjšamo bolnikove težave in dosežemo dober paliativni učinek. Kirurško zdravljenje je pomembno za preprečitev zapletov, če gre za tumor v osrednjem živčnem sistemu. V primeru hitre rasti tumorja ali obsežne, na radiojod refraktarne bolezni, uporabimo sistemsko zdravljenje s kinaznimi inhibitorji.

Če se bolezen ponovi v oddaljenih organih in zasevki kopičijo radiojod, bolnike zdravimo z radiojodom. Če zasevki ne kopičijo radiojoda, pridejo v poštev aktivno spremljanje, prekutano obsevanje, zdravljenje z kinaznimi inhibitorji in/ali kemoterapijo ali pa bolnike le aktivno spremljamo in jim lajšamo težave.

Za zdravljenje s kinaznimi inhibitorji, ki imajo zelo veliko neželenih soopojav, se odločimo, če zasevki hitro rastejo ali bolniku povzročajo težave. Paliativno obsevamo simptomatske oddaljene zasevke, ko operacija ni mogoča ali funkcionalno ni smiselna (npr. kostni zasevki, možganski zasevki). Lokoregionalno uporabimo obsevanje, ko tumor povzroča oviro dihalnim ali prebavnim potem in ko drugo zdravljenje ne pride v poštev zaradi komorbidnosti ali obsežnosti bolezni. Kemoterapija z doksorubicinom pride v poštev, če tumorji ne odgovorijo na zdravljenje s kinaznimi inhibitorji, pri zelo hitro napredujočih in slabo diferenciranih rakih, če je bolnik v primernem stanju zmogljivosti.

VIRI

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1–133.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19(11): 1167–214.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(6): 787–803.
- Carty SE, Doherty GM, Inabnet WB 3rd, Pasieka JL, Randolph GW, Shaha AR, et al. American Thyroid Association statement on the essential elements of interdisciplinary communication of perioperative information for patients undergoing thyroid cancer surgery. *Thyroid* 2012; 22(4): 395–9.
- Tufano RP, Clayman G, Heller KS, Inabnet WB, Kebebew E, Shaha A, et al. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid* 2015; 25(1): 15–27.
- Pompe F, Bergant D, Bešić N, Frković-Grazio S, Hočevar M, Pogačnik A, Tomšič R, Videgar-Kralj B. Povzetek smernic diagnostike in zdravljenja raka ščitnice. *Onkologija* 2004; 8(2): 65–72.
- Golouh R, Bračko M, Frković-Grazio S et al. Standardizirani izvidi s področja kirurške patologije tumorjev. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1994.
- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Eds.): World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. IARC Press: Lyon, 2004.
- Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR (Eds.): Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. (Eds.): American Joint Committee on Cancer Cancer staging manual, 7th Edition. Springer, 2010.
- www.cap.org/web/home/resources/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates
- www.repath.org/resource-library-homepage/clinical-effectiveness/clinical-guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html
- Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 658–65.
- Ali SZ., Cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes. 1st edition. New York, USA: Springer; 2010.
- Kini SR. Thyroid Cytopathology an Atlas and Text. 1st edition. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
- Desser TS, Kamaya A. Ultrasound of thyroid nodules. *Neuroimaging Clin N Am* 2008; 18: 463–78.
- Gaberšček S, Zaletel K. Pristop k naključni najdbi v ščitnici. V: Fras, Z (ur.), Poredoš P (ur.). Tavčarjevi dnevi. Zbornik prispevkov. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino 2015, 153–6.
- Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocr Pract* 2016; 22: 622–39.
- Trimboli P, Treglia G, Giovanella L. Preoperative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules: a systematic review. *Horm Metab Res* 2015; 47: 247–52.
- Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, Frangos S, Giovanella L, Hoffmann M, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 1001–5.
- Zaletel K, Gaberscek S, Pirnat E, et al. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J* 2011; 52: 615–21.

UREDIL

Prof. dr. Nikola Bešić dr. med., specialist kirurg, Onkološki inštitut

AVTORJI

Mag. Damijan Bergant, dr. med., specialist kirurg, Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Nikola Bešić, dr. med., specialist kirurg, Onkološki inštitut Ljubljana

Olga Blatnik, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Jerca Blazina, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. mag. Marta Dremelj, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med., spec. interne in nuklearne medicine, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Dr. Barbara Gazić, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. dr. Nebojša Glumac, dr. med., specialist kirurg, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med., specialistka internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. dr. Helena Gutnik, dr. med., svet., specialistka patologije, Medicinska fakulteta Ljubljana

Prof. dr. Marko Hočevar, dr. med., specialist kirurg, Onkološki inštitut Ljubljana

Andreja Klevišar Ivančič, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Sandra Jezeršek, dr. med., specialistka anatomske patologije in citopatologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Veronika Kloboves-Prevodnik, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Dr. Ulrika Klopčič, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Dr. Blaž Krhin, specialist medicinske biokemije, Onkološki inštitut Ljubljana

Snežana Pavlović Đokić, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Edvard Pirnat, dr. med., specialist interne in nuklearne medicine, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Prof. dr. Margareta Strojan Fležar, specialistka patologije, Medicinska fakulteta Ljubljana

Doc. dr. Živa Pohar-Marinšek, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Andreja A. Schwartzbartl-Pevec, dr. med., specialistka nuklearne medicine, Onkološki inštitut Ljubljana

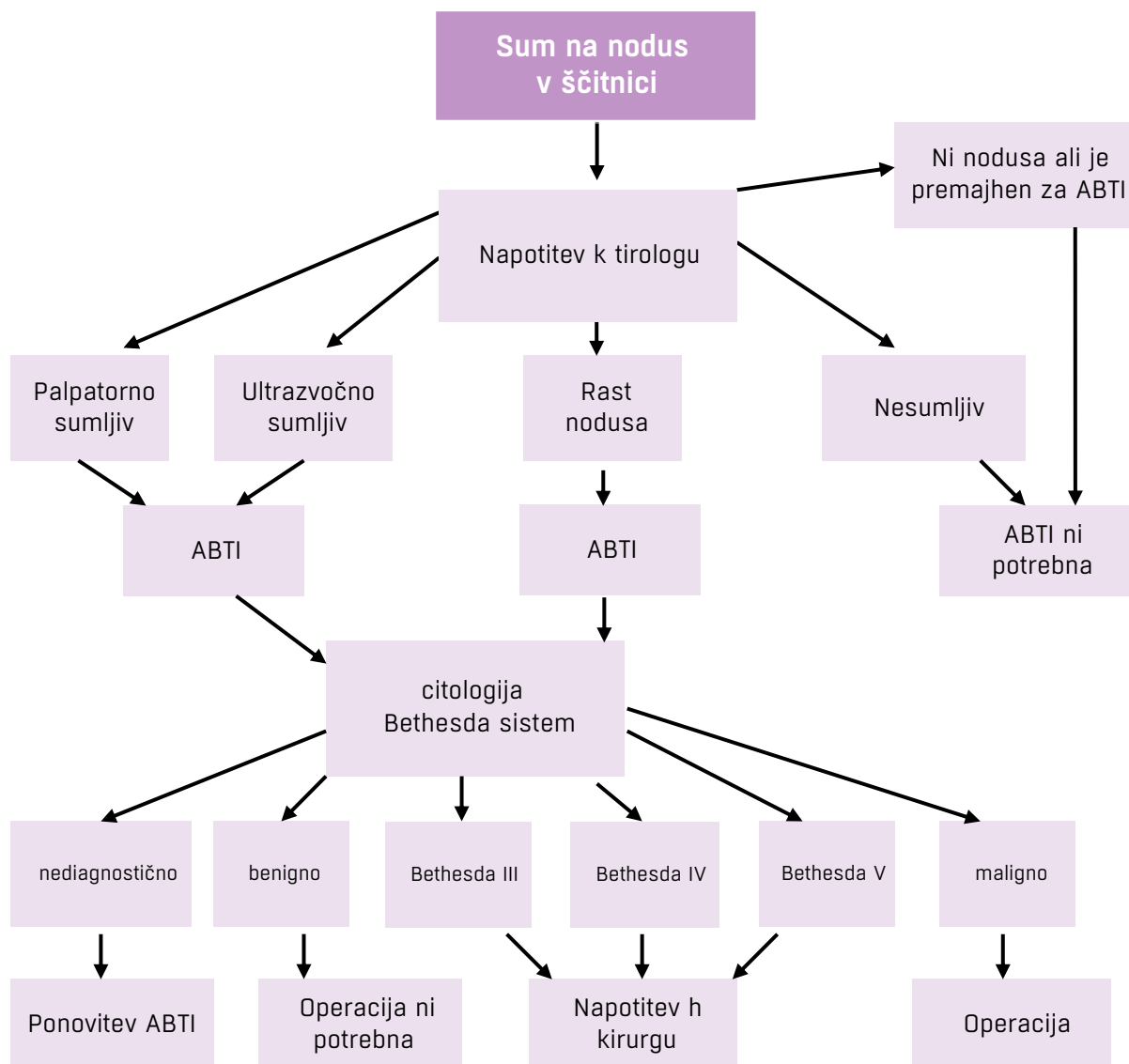
Barbara Vidergar-Kralj, dr. med., specialistka interne medicine, Onkološki inštitut Ljubljana

Andrej Vogrin, dr. med., specialist radiolog, Onkološki inštitut Ljubljana

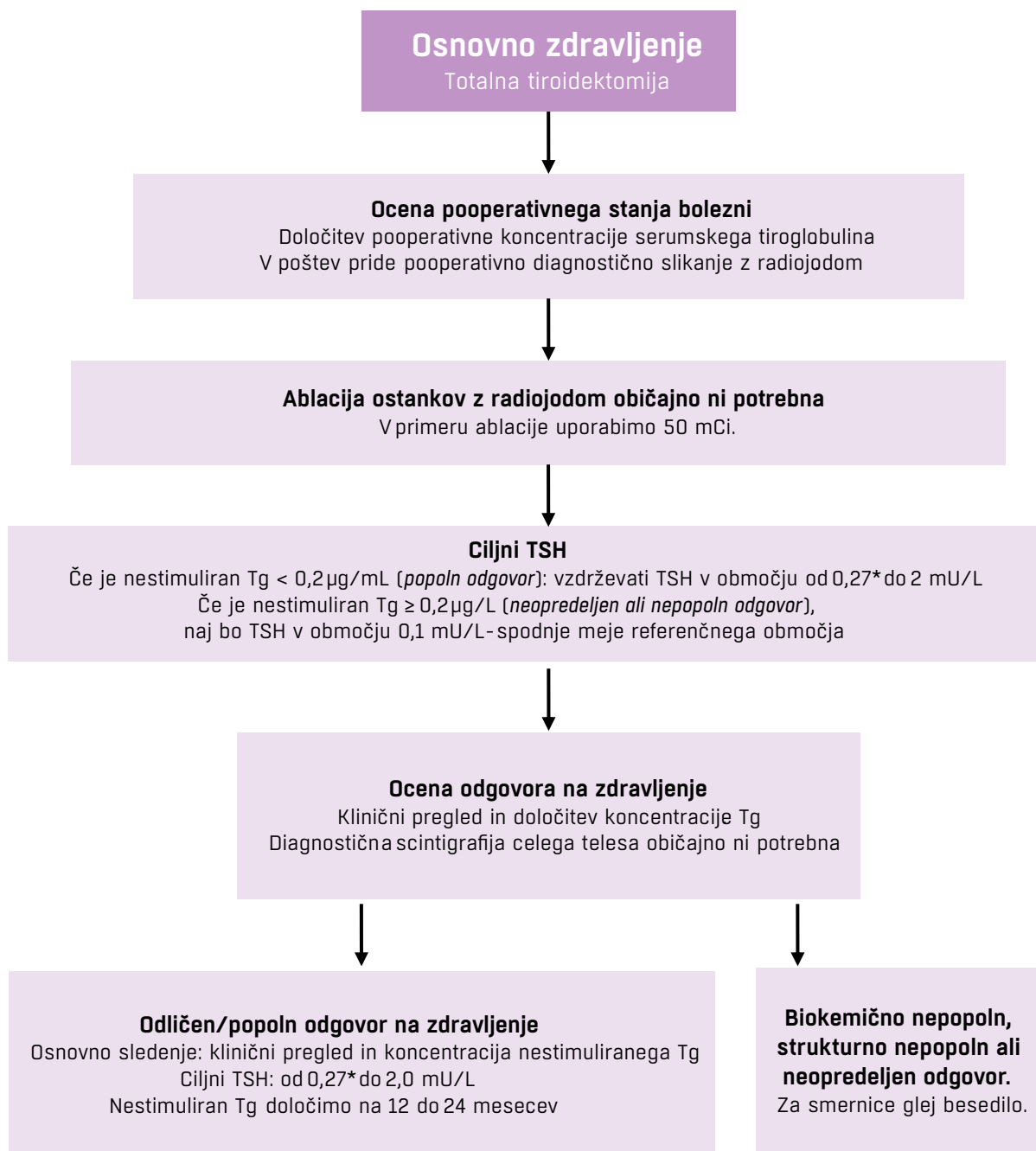
Doc. dr. Katja Zaletel, specialistka interne in nuklearne medicine, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med., specialist internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

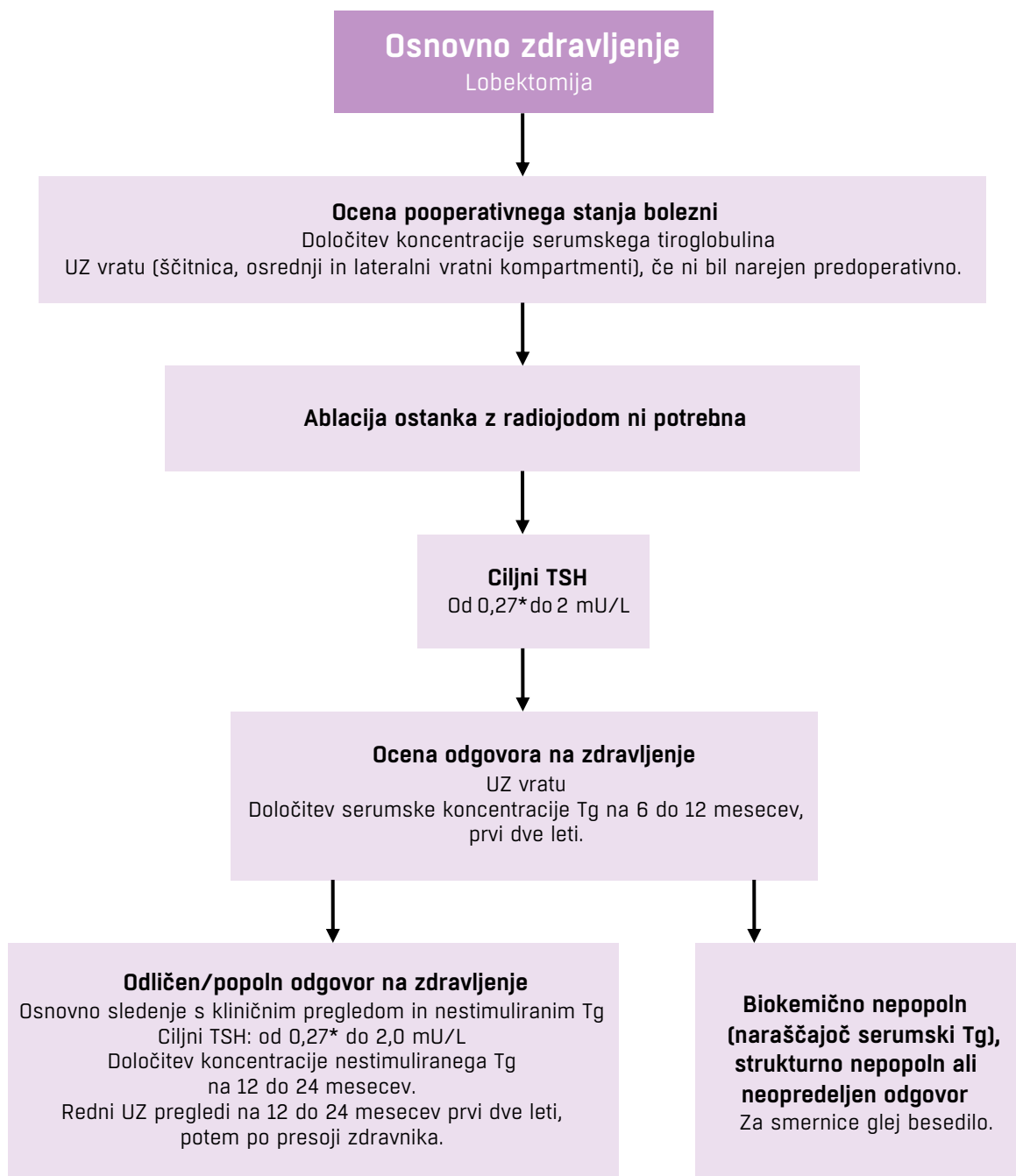
Doc. dr. Ivana Žagar, dr. med., specialistka nuklearne medicine, Onkološki inštitut Ljubljana

Slika 1: Algoritem za opredelitev nodusa v ščitnici temelji na UZ-značilnostih in izvidu aspiracijske biopsije s tanko iglo (ABTI)

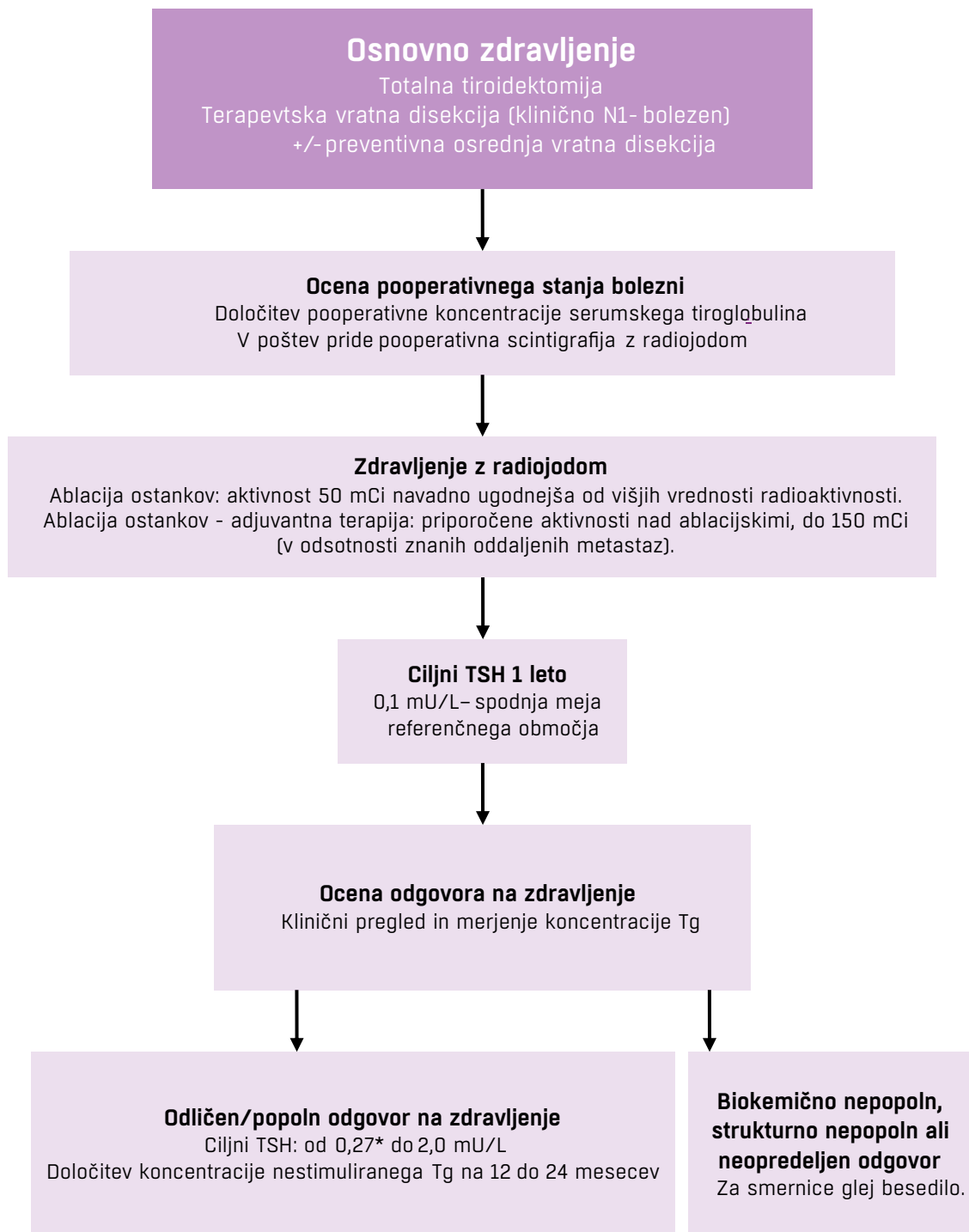
Slika 2: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji
(* Spodnja meja referenčnega območja)



Slika 3: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni po lobektomiji (* Spodnja meja referenčnega območja)



Slika 4: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji (* Spodnja meja referenčnega območja)



Slika 5: Priporočila glede postopka zdravljenja bolnika z velikim tveganjem za ponovitev bolezni po totalni tiroidektomiji in brez ostanka tumorja na vratu

